

II

(Retsakter hvis offentliggørelse ikke er obligatorisk)

KOMMISSIONEN

KOMMISSIONENS DIREKTIV

af 19. juli 1991

om ændring af bilaget til Rådets direktiv 75/318/EØF om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af lægemidler

(91/507/EØF)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE
FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til Traktaten om Oprettelse af Det Europæiske Økonomiske Fællesskab,

under henvisning til Rådets direktiv 75/318/EØF af 20. maj 1975 om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af lægemidler⁽¹⁾, senest ændret ved Rådets direktiv 89/341/EØF⁽²⁾,

under henvisning til Rådets direktiv 89/342/EØF af 3. maj 1989 om udvidelse af anvendelsesområdet for direktiv 65/65/EØF og 75/319/EØF om fastsættelse af supplerende bestemmelser for immunologiske lægemidler i form af vacciner, toksiner, sera og allergener⁽³⁾, særlig artikel 5,

under henvisning til Rådets direktiv 89/343/EØF af 3. maj 1989 om udvidelse af anvendelsesområdet for direktiv 65/65/EØF og 75/319/EØF om fastsættelse af supplerende bestemmelser for radioaktive lægemidler⁽⁴⁾, særlig artikel 7,

under henvisning til Rådets direktiv 89/381/EØF af 14. juni 1989 om udvidelse af anvendelsesområdet for direktiv 65/65/EØF og 75/319/EØF om tilnærmelse af lovgiv-

ningen om farmaceutiske specialiteter, og om fastsættelse af særlige bestemmelser for lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma⁽⁵⁾, særlig artikel 6, og

ud fra følgende betragtninger:

Som følge af vedtagelsen af direktiv 89/342/EØF, 89/343/EØF og 89/381/EØF er det nødvendigt at ændre bilaget til direktiv 75/318/EØF, så der fastsættes særlige betingelser for afprøvning af immunologiske lægemidler, radioaktive lægemidler og lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma;

det er desuden nødvendigt at tilpasse de nuværende forskrifter i bilaget til direktiv 75/318/EØF til den tekniske udvikling, især på baggrund af de særlige egenskaber, der karakteriserer lægemidler fremstillet ved de processer, der er nævnt i liste A og i første led i liste B i bilaget til Rådets direktiv 87/22/EØF⁽⁶⁾;

bestemmelserne i dette direktiv er i overensstemmelse med udtalelsen fra Udvalget for Tilpasning til den Tekniske Udvikling af Direktiverne om Fjernelse af Tekniske Hindringer for Handelen med Lægemidler, nedsat i henhold til artikel 2b i direktiv 75/318/EØF —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

Teksten til bilaget til direktiv 75/318/EØF erstattes med bilaget til nærværende direktiv.

⁽¹⁾ EFT nr. L 147 af 9. 6. 1975, s. 1.

⁽²⁾ EFT nr. L 142 af 25. 5. 1989, s. 11.

⁽³⁾ EFT nr. L 142 af 25. 5. 1989, s. 14.

⁽⁴⁾ EFT nr. L 142 af 25. 5. 1989, s. 16.

⁽⁵⁾ EFT nr. L 181 af 28. 6. 1989, s. 44.

⁽⁶⁾ EFT nr. L 15 af 17. 1. 1987, s. 38.

Artikel 2

1. Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for at efterkomme dette direktiv senest den 1. januar 1992, bortset fra del 2, stk. A. 3.3, i bilaget; de sætter de nødvendige bestemmelser i kraft for at efterkomme del 2, stk. A. 3.3, i bilaget senest den 1. januar 1995. De underretter straks Kommissionen herom.

2. Når medlemsstaterne vedtager disse bestemmelser, henvises der deri til dette direktiv, eller de ledsages ved

offentliggørelsen af en sådan henvisning. De nærmere regler for denne henvisning fastsættes af medlemsstaterne.

Artikel 3

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 19. juli 1991.

På Kommissionens vegne

Martin BANGEMANN

Næstformand

BILAG

INDLEDNING

De oplysninger og den dokumentation, som skal ledsage en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 4 i Rådets direktiv 65/65/EØF ⁽¹⁾, forelægges i fire eksemplarer, i overensstemmelse med bestemmelserne i dette bilag og under hensyntagen til den vejledning, som Kommissionen har offentliggjort i »EF-bestemmelser om lægemidler«, Bind II : »Vejledning for ansøgere om markedsføringstilladelse for lægemidler til human brug i Det Europæiske Fællesskabs medlemsstater«.

Ved indsamling af dokumentation til en ansøgning om markedsføringstilladelse skal ansøgeren følge Fællesskabets retningslinjer for lægemidlers kvalitet, sikkerhed og effektivitet, som Kommissionen har offentliggjort i »EF-bestemmelser for lægemidler«, Bind III og tillæg : »Retningslinjer for humanmedicinske lægemidlers kvalitet, sikkerhed og effektivitet«.

Alle oplysninger af betydning for evalueringen af det pågældende lægemiddel skal anføres i ansøgningen, hvad enten disse oplysninger er positive eller negative for lægemidlet. Især bør alle relevante oplysninger om ufuldstændige eller afbrudte toksikologisk-farmakologiske eller kliniske prøvninger eller forsøg med lægemidlet anføres. For at kunne føre kontrol med vurderingen af fordele/risici efter at markedsføringstilladelsen er givet, skal enhver ændring af data i dokumentationen, enhver ny oplysning, som ikke er anført i den oprindelige ansøgning, samt alle lægemiddelovervågningsrapporter videregives til de kompetente myndigheder.

De generelle afsnit i dette bilag indeholder bestemmelser for alle kategorier af lægemidler ; derudover er der afsnit, som indeholder yderligere særbestemmelser for radioaktive lægemidler og biologiske lægemidler, såsom vacciner, sera, toksiner, allergenpræparater og lægemidler, der er fremstillet af blod eller plasma fra mennesker. Disse yderligere særbestemmelser for biologiske lægemidler gælder også for lægemidler fremstillet ved de metoder, der er nævnt i liste A og i første led i liste B i bilaget til direktiv 87/22/EØF.

Medlemsstaterne skal sikre, at alle afprøvninger på dyr gennemføres i overensstemmelse med Rådets direktiv 86/609/EØF ⁽²⁾.

⁽¹⁾ EFT nr. 22 af 9. 2. 1965, s. 369/65.

⁽²⁾ EFT nr. L 358 af 18. 12. 1986, s. 1.

1. DEL

DOKUMENTATION**A. Administrative data**

Det lægemiddel, som ansøgningen vedrører, skal identificeres ved navn og navn på lægemiddelstoffet(erne) samt lægemiddelformbetegnelse, anvendelsesmåde, styrke og endelig præsentationsmåde, herunder emballage.

Ansøgerens navn og adresse skal anføres, samt navn og adresse på fremstillerne og de steder, der har været involveret i de forskellige fremstillingsstadier (herunder fremstillere af færdigproduktet og fremstillere af lægemiddelstoffet(erne)), og i givet fald navn og adresse på importøren.

Ansøgeren skal angive, hvor mange bind dokumentation der forelægges til støtte for ansøgningen, og anføre, hvilke prøver der eventuelt også vedlægges.

Ud over de administrative data skal der vedlægges kopier af fremstillingstilladelsen som defineret i artikel 16 i Rådets direktiv 75/319/EØF⁽¹⁾, og en liste over lande, hvor der er blevet givet tilladelse, kopier af alle produktresuméer i overensstemmelse med artikel 4a i direktiv 65/65/EØF som godkendt af medlemsstaterne samt en liste over lande, hvor der er blevet indgivet ansøgning.

B. Produktresumé

Ansøgeren skal fremlægge et forslag til et resumé af produktets egenskaber i overensstemmelse med artikel 4a i direktiv 65/65/EØF.

Derudover skal ansøgeren vedlægge prøver eller modeller af emballagen, etiketter og indlægssedler for det pågældende lægemiddel.

C. Ekspertrapporter

I overensstemmelse med artikel 2 i direktiv 75/319/EØF skal der forelægges ekspertrapporter om den kemiske, farmaceutiske og biologiske dokumentation, den toksikologisk-farmakologiske dokumentation og den kliniske dokumentation.

Ekspertrapporten består af en kritisk evaluering af produktets kvalitet og de forsøg, der er udført på dyr og mennesker, og skal indeholde alle de data, der er relevante for evalueringen. Den skal udformes på en sådan måde, at læseren får et klart indblik i produktets egenskaber, kvalitet, de foreslåede specifikationer og kontrolmetoder, sikkerhed, effektivitet, fordele og ulemper.

Alle væsentlige oplysninger skal resumeres i et tillæg til ekspertrapporten, om muligt i tabelform eller grafisk form. Ekspertrapporten og resuméet skal indeholde præcise krydsreferencer til oplysningerne i den oprindelige dokumentation.

Hver ekspertrapport skal udarbejdes af en tilstrækkeligt kvalificeret og erfaren person. Eksperten skal undertegne og datere rapporten, som skal vedlægges en kort beskrivelse af ekspertens kvalifikationer, uddannelse og erfaring. Ekspertens professionelle forbindelse til ansøgeren skal anføres.

⁽¹⁾ EFT nr. L 147 af 9. 6. 1975, s. 13.

2. DEL

KEMISK, FARMACEUTISK ELLER BIOLOGISK AFPRØVNING AF LÆGEMIDLER

Alle afprøvningsmetoder skal svare til videnskabens udviklingsstade på det pågældende tidspunkt og skal være validerede procedurer; resultaterne af valideringsundersøgelserne skal forelægges.

Alle afprøvningsmetoder beskrives udførligt, for at de kan gentages ved de kontrolanalyser, der foretages på den kompetente myndigheds anmodning; anvendes der eventuelt særligt udstyr, beskrives dette tilstrækkeligt udførligt, eventuelt vedlagt et diagram. Sammensætningen af laboratoriereagenserne suppleres om fornødent med fremstillingsmetoden. Hvad angår prøvningsprocedurer, som er medtaget i den europæiske farmakopé eller en medlemsstats farmakopé, kan denne beskrivelse erstattes af en detaljeret henvisning til den pågældende farmakopé.

A. Kvalitative og kvantitative oplysninger om indholdsstofferne

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 3, i direktiv 65/65/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, forelægges i overensstemmelse med følgende regler.

1. Kvalitative oplysninger**1.1. Ved »kvalitative oplysninger« om alle lægemidlets indholdsstoffer forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:**

- lægemiddelstoffet(erne)
- hjælpestofferne, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, tilsætningsstoffer, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, smagskorri-gerende stoffer, aromastoffer osv.
- de stoffer, der indgår i lægemidlernes ydre skal, og som er bestemt til at indgives oralt eller på anden måde som kapsler, herunder gelatine- og oblatkapsler, rektalkapsler osv.

Disse angivelser suppleres med alle relevante oplysninger om beholderen og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt oplysninger om tilbehør, som lægemidlet anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med produktet.

1.2. I forbindelse med et præparationssæt, som skal mærkes radioaktivt, efter at fremstilleren har leveret det, anses lægemiddelstoffet for at være den del af præparatet, som er beregnet til at bære eller binde radionukleiden. Der skal anføres oplysninger om radionukleidens oprindelse. Desuden skal ethvert indholdsstof, der er væsentligt for den radioaktive mærkning, anføres.

I en generator anses både moder- og datterradionukleiden for at være lægemiddelstoffer.

2. Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af lægemidlernes indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser i artikel 4, stk. 2, nr. 3, i direktiv 65/65/EØF:

- for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé, den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, med henvisning til den pågældende farmakopé
- for andre stoffer: det af Verdenssundhedsorganisationen WHO anbefalede internationale fællesnavn, samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger
- for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de har fået i Rådets direktiv 78/25/EØF af 12. december 1977 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivninger om stoffer, der må tilsættes lægemidler med henblik på farvning af disse (*)

(*) EFT nr. L 11 af 14. 1. 1978, s. 18.

3. *Kvantitative oplysninger*

- 3.1. For de »kvantitative oplysninger« om lægemiddelstoffer i lægemidler er det nødvendigt, afhængigt af lægemiddelformen, at angive masse eller biologiske enheder, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed af lægemiddelstofferne.

Biologiske enheder anvendes for stoffer, som ikke kan defineres kemisk. Hvis Verdenssundhedsorganisationen WHO har fastsat en international biologisk enhed, skal denne anvendes. Når der ikke er fastsat nogen international enhed, udtrykkes de biologiske enheder på en sådan måde, at der entydigt gives oplysning om stoffernes virkning.

Når det er muligt, skal der anføres biologiske enheder pr. masseenhed.

Disse angivelser suppleres :

- for injektionspræparater med masse eller biologiske enheder for hvert lægemiddelstof pr. enkelt dosisbeholder under hensyntagen til det kvantum af produktet, der kan udnyttes, eventuelt efter fortynding
 - for lægemidler, der skal indgives dråbevis, med masse eller biologiske enheder af hvert lægemiddelstof indeholdt i det antal dråber, der svarer til 1 ml eller 1 g af præparatet
 - for miksturer, emulsioner, granulater og andre lægemiddelformer, der skal indgives i bestemte mængder, med masse eller biologiske enheder af hvert lægemiddelstof pr. volumenenhed.
- 3.2. Lægemiddelstoffer, som er blandinger eller derivater, betegnes kvantitativt ved deres samlede masse, og, såfremt det er nødvendigt eller har betydning, ved massen af den eller de virksomme molekyledele.
- 3.3. I forbindelse med lægemidler, der indeholder et lægemiddelstof, for hvilket der indgives ansøgning om markedsføringstilladelse i en medlemsstat for første gang, skal den kvantitative angivelse af et lægemiddelstof, som er et salt eller hydrat, systematisk udtrykkes i masse af den eller de aktive enheder i molekylet. Alle efterfølgende godkendte lægemidler i medlemsstaterne skal have deres kvantitative sammensætning udtrykt på samme måde for samme lægemiddelstof.
- 3.4. For allergenpræparater skal den kvantitative sammensætning angives i biologiske enheder, undtagen for veldefinerede allergenpræparater, hvor koncentrationen kan udtrykkes i masse/volumenenhed.
- 3.5. Kravet om at angive indholdet af lægemiddelstoffer i masse af aktive enheder, som i punkt 3.3 ovenfor, gælder ikke altid for radioaktive lægemidler. For radionukleider skal radioaktiviteten udtrykkes i becquerel på en given dato og, om nødvendigt, tidspunkt med henvisning til tidszone. Strålingstype skal angives.

4. *Farmaceutisk udviklingsarbejde*

- 4.1. Valget af sammensætning, indholdsstoffer og beholder samt hjælpestoffernes påtænkte funktion i færdigproduktet skal forklares. Dette skal desuden dokumenteres gennem videnskabelige data om det farmaceutiske udviklingsarbejde. Overdosering i forhold til deklARATIONEN skal angives og begrundes.
- 4.2. For radioaktive lægemidler skal der også anføres kemisk/radiokemisk renhed og forholdet mellem denne og biodistributionen.

B. *Beskrivelse af fremstillingsmåden*

1. Den »beskrivelse af fremstillingsmåden«, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 4, i direktiv 65/65/EØF skal vedlægges ansøgningen om tilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.

Den skal således mindst omfatte :

- opregning af forskellige faser i fremstillingen, der gør det muligt at vurdere, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling af lægemiddelformen har kunnet fremkalde uønskede ændringer i indholdsstofferne
- ved kontinuerlig fremstilling alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet, for at sikre, at færdigproduktet er ensartet
- den faktiske hovedforskrift med kvantitativ angivelse af alle anvendte stoffer, idet mængderne af hjælpestoffer, i det omfang lægemiddelformen gør det nødvendigt, dog kan angives tilnærmelsesvis ; stoffer, der eventuelt forsvinder under fremstillingsprocessen, skal anføres, ligesom enhver overdosering skal angives og begrundes

- angivelse af de trin i fremstillingsprocessen, hvor der udtages prøver med henblik på proceskontrol, når andre data i dokumentationen viser, at sådanne prøver er nødvendige for kvalitetskontrollen af færdigproduktet
 - angivelse af de undersøgelser, der ligger til grund for validering af fremstillingsprocessen, når der er anvendt en ikke-standardiseret fremstillingsmetode, eller når metoden er kritisk for produktet
 - for sterile produkter detaljerede oplysninger om de sterilisationsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet.
2. For præparationssæt til radioaktiv mærkning skal beskrivelsen af fremstillingsmetoden også omfatte oplysninger om fremstillingen af præparationssættet og oplysninger om den anbefalede radioaktive mærkning med henblik på den endelige fremstilling af det radioaktive lægemiddel.

For radionukleider skal der gøres rede for de involverede nukleare processer.

C. Kontrol af råvarerne

1. I dette afsnit forstås ved »råvarer« alle lægemidlets og eventuelt beholderens indholdsstoffer, således som disse er opregnet i afsnit A, punkt 1, ovenfor.

I forbindelse med:

- et lægemiddelstof, som ikke er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, eller
- et lægemiddelstof, der er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, og som er fremstillet ved anvendelse af en metode, der kan antages at efterlade urenheder, som ikke er nævnt i farmakopémonografien, og for hvilken monografien er uegnet til at foretage en passende kontrol af dets kvalitet,

og som fremstilles af en anden person end ansøgeren, kan denne sørge for, at fremstilleren af lægemiddelstoffet fremsender en detaljeret beskrivelse af fremstillingsmetoden, kvalitetskontrollen under fremstilling og procesvalidering direkte til de kompetente myndigheder. I så fald skal fremstilleren imidlertid forsyne ansøgeren med alle de oplysninger, som er nødvendige, for at denne kan tage ansvaret for lægemidlet. Fremstilleren skal skriftligt bekræfte over for ansøgeren, at han vil sørge for batchensartethed og ikke ændre fremstillingsprocessen eller specifikationerne uden at underrette ansøgeren herom. Dokumentation og oplysninger til støtte for ansøgningen om en sådan ændring skal tilstilles de kompetente myndigheder.

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 7 og 8, i direktiv 65/65/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, omfatter resultaterne af de forsøg, herunder batchanalyser især af lægemiddelstoffer, som vedrører kvalitetskontrollen af alle indholdsstoffer. Oplysningerne og dokumentationen skal forelægges i overensstemmelse med følgende bestemmelser.

1.1. Råvarer, der er opført i farmakopéer

Monografierne i Den Europæiske Farmakopé gælder for alle de stoffer, der er opført deri.

For de øvrige stoffers vedkommende kan hver medlemsstat foreskrive, at dens nationale farmakopé skal iagttages for de produkter, der fremstilles på dens område.

Med hensyn til anvendelse af artikel 4, stk. 2, nr. 7, i direktiv 65/65/EØF er det tilstrækkeligt, at indholdsstofferne er i overensstemmelse med forskrifterne i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé. I dette tilfælde kan beskrivelse af analysemetoderne erstattes af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.

Når en råvare, der er opført i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, er fremstillet ved anvendelse af en metode, der kan antages at efterlade urenheder, som ikke er kontrolleret i farmakopémonografien, skal der imidlertid gøres opmærksom på disse urenheder med angivelse af det størst tilladelige indhold, og der skal foreslås en passende afprøvningsmetode.

Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i direktiv 78/25/EØF.

De rutinemæssige afprøvninger, der foretages på hver råvarebatch, skal angives i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Såfremt der benyttes andre undersøgelser end dem, der er nævnt i farmakopéen, skal det bevises, at råvarerne opfylder kvalitetskravene i denne farmakopé.

Dersom en specifikation i en monografi i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé ikke er tilstrækkelig til at garantere råvarens kvalitet, kan de kompetente myndigheder kræve mere hensigtsmæssige angivelser fra den for markedsføringen ansvarlige person.

De kompetente myndigheder giver de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé, underretning herom. Den person, der har ansvaret for at markedsføre lægemidlet, skal give de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé, detaljer med hensyn til den påståede utilstrækkelige sikkerhed og de derefter anvendte tillægsspecifikationer.

Når en råvare hverken er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan overensstemmelse med monografien for et tredjelands farmakopé accepteres; i sådanne tilfælde skal ansøgeren forelægge en kopi af monografien, eventuelt ledsaget af en validering af de prøvningsprocedurer, som er indholdt i monografien, og eventuelt en oversættelse heraf.

1.2. *Råvarer, der ikke er opført i en farmakopé*

De indholdsstoffer, der ikke er indeholdt i nogen farmakopé, skal beskrives i en monografi, der omfatter følgende afsnit:

- a) stoffets betegnelse svarende til kravene i afsnit A, punkt 2, skal suppleres med handelsmæssige eller videnskabelige synonymer
- b) definitionen af stoffet i en udformning svarende til den, der anvendes i Den Europæiske Farmakopé, skal være ledsaget af al nødvendig dokumentation, navnlig hvad angår molekylærstrukturen, hvor dette er påkrævet, og af en passende beskrivelse af syntesemetoden. Med hensyn til de stoffer, der kun kan defineres ved deres fremstillingsmåde, må denne være tilstrækkelig udførligt beskrevet til at karakterisere et stof med konstant sammensætning og effekt
- c) metoder til identifikation kan beskrives i form af fuldstændige teknikker, som er anvendt ved produktionen af stoffet, og de prøvningsmetoder, der skal anvendes rutinemæssigt
- d) renhedsprøver beskrives i forhold til det samlede antal forventelige urenheder, og navnlig i forhold til sådanne, som kan have en skadelig virkning, og om nødvendigt til sådanne, som under hensyntagen til sammensætningen af det lægemiddel, der er genstand for ansøgningen, kunne have en ugunstig virkning på lægemidlets holdbarhed, eller som kunne forvanske de analytiske resultater
- e) med hensyn til de sammensatte produkter af vegetabilsk eller animalsk/human oprindelse må der sondres mellem tilfælde, hvor flere farmakologiske virkninger nødvendiggør en kemisk, fysisk eller biologisk kontrol med de vigtigste indholdsstoffer, og tilfælde omfattende produkter, der indeholder en eller flere grupper af stoffer, der virker på tilsvarende måde, og for hvilke en samlet analysemetode kan tillades
- f) når der anvendes materialer fra mennesker eller dyr, skal det beskrives, hvilke foranstaltninger der træffes for at forhindre tilstedeværelse af potentielt patogene agenser
- g) for radionukleider skal radionukleidens art samt isotopens identitet, sandsynlige urenheder, bærestof, anvendelse og specifik aktivitet angives
- h) eventuelle særlige forholdsregler ved opbevaring og om fornødent den maksimale opbevaringstid inden fornyet prøvning af råvarerne anføres.

1.3. *Fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke biotilgængeligheden*

Nedennævnte oplysninger vedrørende lægemiddelstofferne skal, uanset om disse stoffer er opført i farmakopéerne, medtages som et led i den generelle beskrivelse af lægemiddelstofferne, når de indvirker på lægemidlets biotilgængelighed:

- krystalform og opløselighed
- partikelstørrelse, eventuelt efter pulverisering
- type af hydrat (eller solvat)
- fordelingsforholdet mellem olie og vand (!).

De tre første led gælder ikke for stoffer, der udelukkende anvendes i opløsning.

(!) De kompetente myndigheder kan ligeledes anmode om oplysninger vedrørende pK- og pH-værdierne, hvis de finder det nødvendigt.

2. For biologiske lægemidler som vacciner, sera, toksiner, allergenpræparater og lægemidler fremstillet af blod fra mennesker eller dyr gælder bestemmelserne i dette nr.

I dette nr. forstås ved råvarer ethvert stof, som anvendes ved fremstillingen af lægemidlet; dette omfatter indholdsstoffer i lægemidlet og, om fornødent, beholderens indholdsstoffer, som anført i stk. A, punkt 1, ovenfor, samt udgangsmaterialer som mikroorganismer, væv af enten vegetabilsk eller animalsk oprindelse, celler eller væsker (herunder blod) fra mennesker eller dyr, og bioteknologiske cellekonstruktioner. Råvarenes oprindelse og historie skal beskrives og dokumenteres.

Beskrivelsen af råvaren skal omfatte fremstillingsstrategi, rensning/inaktiveringsprocedure med deres validering og alle kontrolprocedurer under fremstillingen beregnet til at sikre kvalitet, sikkerhed og batchensartethed i færdigproduktet.

- 2.1. Når der anvendes cellebanker, skal det dokumenteres, at celle-egenskaberne er uændrede efter det antal passager, der er anvendt ved fremstillingen og derudover.
- 2.2. Seed materials, cellebanker, pools af råserum eller plasma eller andre biologiske materialer og så vidt muligt de udgangsmaterialer, som de stammer fra, skal undersøges for at sikre, at de ikke indeholder fremmed agens.

Hvis tilstedeværelsen af potentielt patogene agenser er uundgåelig, skal det pågældende materiale kunne anvendes, hvis viderebehandlingen af produktet sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres.

- 2.3. Vaccineproduktion skal på vidt muligt være baseret på et seed lot system og på etablerede cellebanker; for sera skal der anvendes definerede pools af råvarer.

For bakterielle og virale vacciner skal det infektiøse agens dokumenteres på seed. Desuden skal stabiliteten af svækkelseskaraktistika dokumenteres på seed; hvis dette bevis ikke er tilstrækkeligt, skal svækkelseskaraktistika dokumenteres på produktionstrinnet.

- 2.4. For allergenpræparater skal specifikationer og kontrolmetoder for udgangsmaterialerne beskrives. Beskrivelsen skal omfatte oplysninger om indsamling, præbehandling og oplagring.
- 2.5. For lægemidler, der er fremstillet ud fra blod eller plasma fra mennesker, skal oprindelse og kriterierne og procedurerne for indsamling, transport og oplagring af udgangsmaterialet beskrives og dokumenteres.

Der skal anvendes definerede pools af udgangsmaterialer.

3. I forbindelse med radioaktive lægemidler omfatter råvarer også bestrålmateriale.

D. Kontrol med mellemprodukterne ved fremstillingen

1. De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 7 og 8, i direktiv 65/65/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, omfatter navnlig oplysninger om den afprøvning, som kan foretages af mellemprodukterne ved fremstillingen med henblik på at sikre konstante tekniske egenskaber og ensartethed i produktionsprocessen.

Disse afprøvninger er absolut nødvendige for at gøre det muligt at kontrollere, om lægemidlet er i overensstemmelse med hovedforskriften, når ansøgeren undtagelsesvis fremlægger en analytisk metode til afprøvning af det færdige produkt, der ikke omfatter kvantitativ bestemmelse af alle lægemiddelstofferne (eller de hjælpestoffer, som er underkastet de samme krav som lægemiddelstofferne).

Det samme gør sig gældende, når kvalitetskontrollen af det færdige produkt afhænger af de afprøvninger, der foretages under fremstillingen, navnlig i de tilfælde, hvor stoffet i det væsentlige defineres ved fremstillingsmåden.

2. For biologiske lægemidler som vacciner, sera, toksiner, allergenpræparater og lægemidler fremstillet af blod eller plasma fra mennesker skal de procedurer og anerkendelseskriterier, der er offentliggjort som henstillinger fra WHO (krav til biologiske stoffer), tjene som retningslinjer for alle kontroller af produktionstrin, som ikke er specificeret i Den Europæiske Farmakopé eller eventuelt i en medlemsstats nationale farmakopé.

For inaktiverede eller detoksificerede vacciner skal det under hver produktion verificeres, om inaktiveringen eller detoksificeringen har været effektiv, medmindre denne kontrol afhænger af en prøve, hvor antallet af modtagelige dyr er begrænset. I så fald skal afprøvning udføres, indtil der er påvist ensartethed i produktionen, og til der er påvist korrelation mellem afprøvning og relevant proceskontrol. Afprøvning kan derefter erstattes af relevant proceskontrol.

3. For ændrede eller adsorberede allergener skal allergenpræparatet beskrives kvalitativt og kvantitativt på et mellemstadium så sent som muligt i fremstillingsprocessen.

E. Kontrol af færdigproduktet

1. I forbindelse med kontrol af det færdige produkt forstås ved en batch af færdigproduktet alle enheder af en lægemiddelform, som hidrører fra samme oprindelige masse, og som har undergået den samme serie af fremstillings- eller sterilisationsprocesser eller — i tilfælde af en fortløbende produktionsproces — samtlige enheder, som er fremstillet i et bestemt tidsrum.

Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal indeholde en fortegnelse over de prøver, som gennemføres rutinemæssigt for hver batch af færdigproduktet. Hyppigheden af de prøver, som ikke gennemføres rutinemæssigt, skal anføres. Frigivelsesfrister skal også anføres.

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 7 og 8, i direktiv 65/65/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, omfatter navnlig sådanne, som angår den afprøvning, der foretages af færdigproduktet ved frigivelsen. Oplysningerne og dokumentationen gives i overensstemmelse med følgende regler.

Bestemmelserne i monografierne for lægemiddelformer, immunsera, vacciner og radioaktive præparationer i Den Europæiske Farmakopé eller i givet fald en medlemsstats farmakopé gælder for alle produkter, der er defineret deri. For alle kontroller af biologiske lægemidler som vacciner, sera, toksiner, allergenpræparater og lægemidler, der er fremstillet af blod eller plasma fra mennesker, som ikke er specificeret i Den Europæiske Farmakopé eller i givet fald i en medlemsstats farmakopé, tjener de procedurer og anerkendelseskriterier, der er offentliggjort som henstillinger i WHO-kravene til biologiske stoffer som retningslinjer.

Såfremt der anvendes andre prøveprocedurer og grænseværdier end dem, der er nævnt i de monografier i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé, skal det dokumenteres, at færdigvaren, såfremt den er blevet afprøvet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakopé for vedkommende lægemiddelform.

1.1. *Generelle egenskaber ved færdigproduktet*

Visse afprøvninger af de generelle egenskaber ved et produkt skal altid indgå i afprøvningerne af færdigproduktet. Disse afprøvninger omfatter om fornødent bestemmelse af gennemsnitsmasse og af maksimale afvigelser, mekaniske, fysiske eller mikrobiologiske forsøg, organoleptiske kendetegn, fysiske kendetegn såsom massefylde, pH, brydningsindeks osv. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren i hvert enkelt tilfælde nøje angive standarder og tolerancegrænser.

Forsøgsbetingelserne og i givet fald det anvendte apparatur og standarderne beskrives nøjagtigt, såfremt de ikke er anført i Den Europæiske Farmakopé eller i medlemsstaternes nationale farmakopéer; det samme gælder, når de metoder, der er fastsat i disse farmakopéer, ikke finder anvendelse.

Endvidere underkastes faste lægemiddelformer, som skal indgives oralt, undersøgelser in vitro af lægemiddelstoffernes frigørelse og udløsningshastighed; sådanne undersøgelser foretages ligeledes ved indgivelse på anden måde, såfremt de kompetente myndigheder i den pågældende medlemsstat finder det nødvendigt.

1.2. *Identifikation og kvantitativ bestemmelse af lægemiddelstoffer*

Identifikation og kvantitativ bestemmelse af lægemiddelstofferne skal enten gennemføres på en repræsentativ prøve af produktionsbatchen eller på en række doseringsenheder, der analyseres hver for sig.

Undtagen i behørigt begrundede tilfælde må de tilladte maksimale afvigelser for indholdet af lægemiddelstoffer i det færdige produkt ikke overstige $\pm 5\%$ på fremstillingstidspunktet.

På grundlag af holdbarhedsundersøgelser skal fremstilleren udarbejde begrundede forslag til de tilladte maksimale afvigelser for indholdet af lægemiddelstoffer i det færdige produkt, der skal gælde indtil den fastsatte udløbsdato.

I visse undtagelsestilfælde med særligt komplekse blandinger, hvor analyse af de lægemiddelstoffer, der er til stede i stort antal eller ringe mængde, vil nødvendiggøre besværlige undersøgelser, der vanskeligt kan gennemføres på hver produktionsbatch, tillades det, at et eller flere lægemiddelstoffer i det færdige produkt ikke analyseres på den udtrykkelige betingelse, at disse analyser foretages på mellemstadiene i fremstillingen; denne undtagelse kan ikke udvides til karakteriseringen af de nævnte stoffer. Denne forenklede fremgangsmåde suppleres derefter med en metode med kvantitativ evaluering, der gør det muligt for de kompetente myndigheder at efterprøve, om det lægemiddel, der er bragt i handelen, er i overensstemmelse med specifikationen.

En in vivo eller in vitro biologisk styrkebestemmelse er obligatorisk, såfremt fysisk-kemiske metoder ikke er tilstrækkelige til at give oplysning om produktets kvalitet. En sådan prøve skal så vidt muligt omfatte referencematerialer og statistiske analyser, der gør det muligt at beregne konfidensgrænserne. Når der ikke kan udføres sådanne prøver på færdigproduktet, kan de gennemføres på et mellemstadium så sent som muligt i fremstillingsprocessen.

Såfremt angivelserne i afsnit B viser en betydelig overdosering af lægemiddelstoffer ved lægemidlets fremstilling, skal beskrivelsen af kontrolprøverne for det færdige produkt i givet fald omfatte en kemisk eller om fornødent en toksikologisk-farmakologisk undersøgelse af en ændring, der er sket med dette stof, eventuelt med en karakterisering og/eller analyse af nedbrydningsprodukterne.

1.3. *Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestofferne*

For så vidt det er nødvendigt, skal hjælpestofferne i det mindste underkastes identifikationsprøver.

Den foreslåede metode til identifikation af farvestoffer skal i det mindste gøre det muligt at efterprøve, om de er opført på den liste, der er knyttet som bilag til direktiv 78/25/EØF.

En øvre og nedre grænseværdi er obligatorisk for konserveringsmidler og en øvre grænseværdi for andre hjælpestoffer, som kan antages at have en ugunstig indvirkning på de fysiologiske funktioner; en øvre og nedre grænseværdi er obligatorisk for hjælpestoffer, som kan antages at have indvirkning på et lægemiddelstofs biotilgængelighed, medmindre biotilgængeligheden sikres på anden passende måde.

1.4. *Sikkerhedsforsøg*

Uafhængigt af de toksikologiske-farmakologiske forsøg, der forelægges sammen med ansøgningen om markedsføringstilladelse for lægemidlet, skal den analytiske dokumentation indeholde oplysning om sikkerhedsforsøg som f.eks. sterilitet, bakteriel endotoksin, pyrogenicitet og lokal tolerance hos forsøgsdyr, når en sådan kontrol skal foretages rutinemæssigt for at undersøge produktets kvalitet.

2. For al kontrol med biologiske lægemidler såsom vacciner, sera, toksiner, allergenpræparater og lægemidler, som er fremstillet af blod eller plasma fra mennesker, og som ikke er specificeret i Den Europæiske Farmakopé eller i givet fald i en medlemsstats nationale farmakopé, tjener de procedurer og anerkendelseskriterier, der er offentliggjort som henstillinger i WHO-kravene til biologiske stoffer, som retningslinjer.

3. For radioaktive lægemidler skal den radionukleidske renhed, den radiokemiske renhed og specifikke aktivitet angives. Radioaktivitetsmængden må ikke afvige mere end $\pm 10\%$ fra det indhold, der er anført på etiketten.

For generatorer skal der forelægges oplysninger om analysemetoder for moder- og datterradionukleider. For generator-eluer skal der fremlægges analysemetoder for moderradionukleider og for andre indholdsstoffer i generatorsystemet.

For præparationssæt skal specifikationerne for det færdige produkt omfatte prøvning af præparaternes egenskaber efter den radioaktive mærkning. Der skal også foretages passende analyser af den radioaktivt mærkede forbindelses radiokemiske renhed og radionukleidske renhed. Alle stoffer, der er af betydning for den radioaktive mærkning, skal identificeres og analyseres.

F. Holdbarhedsforsøg

1. De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 6 og 7, i direktiv 65/65/EØF skal ledsage ansøgningen om tilladelse, gives i overensstemmelse med følgende regler.

Der gives en beskrivelse af de undersøgelser, hvorved det har været muligt at bestemme den opbevaringstid, de lagerholdsvilkår og de specifikationer ved udløbsdatoen, som ansøgeren har foreslået.

Såfremt der er mulighed for, at et færdigprodukt kan danne nedbrydningsprodukter, skal ansøgeren oplyse dette samt angive metoder til påvisning og afprøvning.

Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrundes den foreslåede opbevaringstid under de anbefalede opbevaringsforhold og specifikationerne for det færdige produkt ved udløbet af opbevaringstiden under disse anbefalede opbevaringsforhold.

Det maksimalt højst tilladte niveau for nedbrydningsprodukter ved udløbet af opbevaringstiden skal angives.

En undersøgelse af interaktionen mellem produktet og beholderen skal forelægges i alle tilfælde, hvor en sådan risiko er tænkelig, navnlig hvor det drejer sig om injektionspræparater eller aerosoler til indvortes brug.

2. Såfremt der i forbindelse med biologiske lægemidler som vacciner, sera, toksiner, allergenpræparater og lægemidler, der er fremstillet ud fra humant blod eller plasma, ikke kan gennemføres stabilitetsforsøg på færdigproduktet, kan det accepteres, at der udføres vejledende stabilitetsforsøg på et mellemstadium i produktionen så sent som muligt i fremstillingsprocessen. Desuden bør der foreligge en evaluering af færdigproduktets stabilitet ved hjælp af andre forsøg.
3. For radioaktive lægemidler skal der gives passende oplysninger om stabiliteten for generatorer, præparationssæt og radioaktive præparater. For radioaktive lægemidler i flerdosisbeholdere skal stabiliteten under brug dokumenteres.

3. DEL

TOKSIKOLOGISKE OG FARMAKOLOGISKE FORSØG

I. Indledning

1. De oplysninger og den dokumentation, som i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv 65/65/EØF skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, gives i overensstemmelse med reglerne nedenfor.

Medlemsstaterne påser, af eksperimentelle undersøgelser gennemføres i overensstemmelse med de principper om god laboratoriepraksis (GLP), der er fastsat i Rådets direktiv 87/18/EØF ⁽¹⁾ og 88/320/EØF ⁽²⁾.

De toksikologiske og farmakologiske forsøg skal fastlægge:

- a) toksicitetsgrænserne for produktet og dets eventuelle farlige eller utilsigtet giftige virkninger ved forskriftsmæssig brug til mennesker, idet disse virkninger skal vurderes i forhold til de foreliggende patologiske forhold
- b) produktets farmakologiske egenskaber, både kvalitativt og kvantitativt i forhold til den foreslåede anvendelse til mennesker. Alle resultater skal være pålidelige og almenlydige. Der anvendes i videst muligt omfang matematiske og statistiske fremgangsmåder ved udarbejdelsen af forsøgsmetoder og ved vurderingen af resultaterne.

Desuden er det nødvendigt, at klinikerne får oplysning om produktets terapeutiske anvendelsesmuligheder.

2. For lægemidler til udvortes brug bør den systematiske absorption undersøges, herunder også hensyn til eventuel anvendelse af produktet på beskadiget hud samt absorption gennem andre relevante overflader. Kun hvis det påvises, at den systemiske absorption under disse omstændigheder er ubetydelig, kan systemiske toksikologiske forsøg ved gentagen dosering samt forsøg med henblik på toksisk påvirkning af fostret og af forplantningsfunktionen undlades.

Hvis der imidlertid ved kliniske forsøg påvises systemisk absorption, skal der gennemføres toksikologiske forsøg på dyr, herunder i givet fald også forsøg med henblik på fostertoksicitet.

Under alle omstændigheder skal forsøg med henblik på lokal tolerance ved gentagen dosering gennemføres særlig omhyggeligt og skal indbefatte histologisk kontrol; muligheden for sensibilisering bør undersøges, og carcinogenicitet må undersøges i de i afsnit II E i denne del.

3. For biologiske lægemidler såsom vacciner, sera, toksiner, allergenpræparater og lægemidler, der er fremstillet ud fra blod eller plasma fra mennesker, kan kravene i denne del tilpasses for de enkelte produkter; derfor skal ansøgeren begrunde det prøvningsprogram, der gennemføres.

Ved udarbejdelse af prøvningsprogrammet skal der tages hensyn til følgende:

- alle prøver, som kræver gentagen indgivelse af produktet, skal udarbejdes, så der tages hensyn til eventuel induktion eller interferens af antistoffer
- undersøgelse af forplantningsfunktionen, af den toksiske påvirkning af embryo/føtus og ved fødslen, af det mutagene potentiale og carcinogene potentiale bør overvejes. Når mistanken er rettet mod andre komponenter end lægemiddelstofferne, kan validering af disse stoffers fjernelse erstatte undersøgelsen.

4. For radioaktive lægemidler erkendes det, at toksicitet kan have forbindelse med strålingsdosis. Ved den diagnostiske anvendelse er dette en følge af brugen af det radioaktive lægemiddel; ved den terapeutiske anvendelse er det den tilstræbte virkning. Evalueringen af radioaktive lægemidlers sikkerhed og effekt skal derfor omfatte både krav til lægemidler og krav vedrørende strålingsdosimetri. Organers/vævs udsættelse for stråling skal dokumenteres. Skøn over den absorberede strålingsdosis skal beregnes efter et nærmere angivet, internationalt anerkendt system ved hjælp af en særlig indgiftsmåde.

5. Et hjælpestof, som anvendes for første gang på lægemiddelområdet, skal undersøges toksikologisk og farmakokinetisk.

⁽¹⁾ EFT nr. L 15 af 17. 1. 1987, s. 29.

⁽²⁾ EFT nr. L 145 af 11. 6. 1988, s. 35.

6. Når der er mulighed for, at et lægemiddel vil undergå en væsentlig forringelse under oplagring, skal der tages hensyn til nedbrydningsprodukternes toksikologi.

II. Gennemførelse af afprøvninger

A. Toksicitet

1. Toksicitet ved enkeltindgift

En prøve for akut toksicitet er en kvalitativ og kvantitativ undersøgelse af de toksiske fænomener, som kan forekomme efter en enkelt indgift af det lægemiddelstof, der er indholdt i lægemidlet i det forhold og i den fysisk-kemiske form, hvori dette stof forekommer i selve produktet.

Prøven for akut toksicitet skal foretages på to eller flere pattedyrarter af kendt stamme, medmindre anvendelse af en enkelt art kan forsvares. Normalt skal mindst to indgiftsmåder anvendes, idet den ene skal svare til eller ligne den, der anbefales til brug over for mennesker, og den anden skal kunne sikre systemisk udsættelse for stoffet.

Undersøgelsen skal beskrive iagttagne symptomer, herunder lokale reaktioner. Observationsperioden for forsøgsdyrene skal fastsættes af investigator som værende tilstrækkelig til påvisning af beskadigelse eller helbredelse af væv eller organer. Denne periode bør i almindelighed være på 14 dage og mindst syv dage, dog således at dyrene ikke udsættes for langvarige lidelser. Dyr, der dør i observationsperioden, skal obduceres ligesom alle overlevende dyr ved observationsperiodens afslutning. Der bør foretages en histopatologisk undersøgelse af alle organer, der udviser makroskopiske ændringer ved obduktionen. Der skal udledes det størst mulige antal oplysninger af de anvendte forsøgsdyr.

Prøver for toksicitet ved enkeltindgift bør gennemføres på en sådan måde, at tegn på akut toksicitet afsløres, og dødsårsagen fastslås i videst muligt omfang. Der bør med egnede arter foretages en kvantitativ vurdering af den omtrentlige letale dosis og indhentes oplysninger om forholdet mellem dosis og virkning, dog er stor nøjagtighed ikke påkrævet.

Disse undersøgelser kan give et fingerpeg om de sandsynlige virkninger på mennesket ved akut overdosering samt være nyttige ved planlægning af toksicitetsundersøgelser med gentagen indgift på egnede dyrearter.

I tilfælde af kombinationer af lægemiddelstoffer foretages undersøgelsen på en sådan måde, at det efterprøves, om der optræder øget toksicitet eller nye toksiske virkninger.

2. Toksicitet fremkaldt ved gentagen dosering (subakut eller kronisk toksicitet)

Prøverne for toksicitet ved gentagen dosering har til formål at påvise fysiologiske og/eller anatomisk-patologiske forandringer som følge af gentagen dosering af stoffer eller af en kombination af de undersøgte lægemiddelstoffer og fastslå betingelserne for deres forekomst i forhold til dosis.

I almindelighed er det ønskeligt, at der gennemføres to prøver: den ene af kort varighed, to til fire uger, den anden af længere varighed afhængig af betingelserne for klinisk anvendelse. Sidstnævnte prøve har til formål ved forsøg at fastslå sikkerhedsgrænserne for det undersøgte produkt og varer normalt fra tre til seks måneder.

Med hensyn til lægemidler, der skal indgives i engangsdoser til mennesker, foretages der en enkelt prøve, der varer to til fire uger.

Såfremt investigator under hensyntagen til varigheden af den forventede anvendelse på mennesker finder, at det kan være rimeligt at gennemføre eksperimenter af længere eller kortere varighed end de ovenfor anførte, er han forpligtet til at give en flydestående begrundelse.

De valgte doser skal desuden begrundes.

Forsøgene med gentagen dosering bør foretages på to pattedyrarter, hvoraf den ene ikke må tilhøre gnaverne, og ved valget af en eller flere doseringsmåder skal der tages hensyn til den påtænkte terapeutiske anvendelse og til mulighederne for systemisk absorption. Doseringsmåde og -hyppighed skal klart anføres.

Det er hensigtsmæssigt at vælge den højeste dosis, således at de skadelige virkninger trækkes frem. De mindre doser vil da gøre det muligt at bestemme dyrets tolerance over for produktet.

Forsøgsbetingelserne og kontrolprocedurene skal så vidt muligt, og altid i forbindelse med eksperimenter med små gnavere, fastlægges under hensyntagen til problemets størrelse og muliggøre fastsættelse af fejlgrænser.

Vurderingen af de toksiske virkninger foretages på grundlag af en undersøgelse af adfærd, vækst, hæmatologiske og biokemiske tests, navnlig sådanne, der kan henføres til ekskretionsorganerne, samt på grundlag af obduktionserklæringer ledsaget af de dertil knyttede histologiske undersøgelser. Valget af type og omfang af hver undersøgelsesgruppe er afhængigt af den anvendte dyreart og videnskabens nuværende erkendelsesstade.

I tilfælde af nye kombinationer af stoffer, der allerede er kendt og undersøgt efter forskrifterne i dette direktiv, vil de langfristede prøver kunne ændres på passende måde efter dokumentation fra investigators side, undtagen i tilfælde hvor undersøgelsen af den akutte og subakutte toksicitet har påvist forstærkende virkninger eller nye toksiske effekter.

B. *Undersøgelse af forplantningsfunktionen*

Hvis resultaterne af andre forsøgsrækker afslører faktorer, der giver formodning om skadelige virkninger for afkommet eller ændringer i den mandlige eller kvindelige frugtbarhed, bør forplantningsfunktionen kontrolleres på passende måde.

C. *Toksisk virkning på fostret og ved fødslen*

Denne prøve består i undersøgelse af de toksiske, navnlig de teratogene virkninger, som kan iagttages i fostret, når hunnen får indgivet lægemidlet i svangerskabsperioden.

Selv om disse forsøg indtil nu kun har begrænset prognostisk værdi, for så vidt angår resultaternes overførsel til mennesker, menes de dog at give vigtige oplysninger, når resultaterne viser virkninger, såsom resorption, anomalier osv.

Manglende gennemførelse af disse forsøg, enten fordi lægemidlet almindeligvis ikke indtages af kvinder, der kan få børn, eller af andre grunde, skal begrundes på passende måde.

Toksicitetsundersøgelser vedrørende embryo og føtus skal normalt gennemføres på to pattedyrarter, hvoraf den ene skal være et andet dyr end en gnaver. Peri- og postnatale undersøgelser skal gennemføres på mindst én dyreart. Når omsætningen af et lægemiddel i en særlig art vides at ligne omsætningen i mennesket, er det ønskeligt, at denne art medtages i forsøget. Det er også ønskeligt, at den ene af arterne er den samme som i toksicitetsundersøgelserne ved gentagen dosering.

Tilrettelæggelse af forsøget (antal dyr, doser, tidspunkt for indgift og kriterier for vurdering af resultaterne) bestemmes under hensyntagen til den videnskabelig erkendelses stade på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives, og til den grad af statistisk signifikans, der tilsigtes med resultaterne.

D. *Mutagene egenskaber*

Formålet med undersøgelser vedrørende mutagene egenskaber er at afsløre de ændringer, som et stof forårsager i individers eller cellers genetiske materiale, og som kan bevirke, at de efterfølgende individer eller celler bliver permanent og arveligt forskellige fra deres forgængere. Sådanne undersøgelser skal foretages for ethvert nyt stof.

Antallet og typerne af undersøgelser samt kriterierne for vurdering af resultaterne fastlægges under hensyntagen til det aktuelle videnskabelige stade på ansøgningsstidspunktet.

E. *Kræftfremkaldende egenskaber*

Forsøg, der kan afsløre kræftfremkaldende virkninger, er normalt nødvendige :

- a) for stoffer, der frembyder en nær kemisk analogi med forbindelser, der er kendt som kræftfremkaldende eller som medvirkende til kræftfremkaldelse
- b) for stoffer, som ved langvarige toksikologiske prøver har fremkaldt mistænkelige symptomer
- c) for stoffer, der har reageret mistænkeligt ved prøver vedrørende mutagene egenskaber eller andre kortfristede undersøgelser, der kan tyde på kræftfremkaldende virkninger.

Sådanne forsøg kan ligeledes kræves foretaget for produkter, som eventuelt skal indtages regelmæssigt i en betragtelig del af patientens liv.

Tilrettelæggelsen af forsøgene fastlægges under hensyntagen til det videnskabelige stade på det tidspunkt, hvor ansøgningen indgives.

F. Farmakodynamik

Ved farmakodynamik forstås de af stoffet fremkaldte forandringer i de fysiologiske systemers funktioner, hvad enten disse er normale eller eksperimentelt ændrede.

Denne undersøgelse bør udføres efter to adskilte principper.

For det første skal undersøgelsen på passende måde beskrive de virkninger, som ligger til grund for den anbefalede praktiske anvendelse, idet resultaterne udtrykkes i kvantitativ form (kurver over dosis/virkning, tid/virkning eller andet) og, for så vidt som det er muligt, sammenlignet med et stof, hvis virkning er kendt. Hvis et stof hævdes at have en højere terapeutisk virkning, skal det påvises, at forskellen er statistisk signifikant.

For det andet skal investigator give en almindelig karakteristik af stoffet med specielt sigte på muligheden for, at det har sekundære virkninger. Generelt bør de vigtigste funktioner i de fysiologiske systemer undersøges; denne undersøgelse bør være endnu mere tilbunds gående, når de doseringer, der kan fremkalde sekundære virkninger, nærmer sig dem, der giver de tilsetede terapeutiske virkninger.

Forsøgsteknikken skal, når den ikke er en standardprocedure, beskrives på en sådan måde, at den kan gentages, og investigator må påvise dens værdi. Forsøgsresultaterne skal fremstilles udførligt og, for visse typer af forsøg, med angivelse af deres statistiske signifikans.

En eventuel kvantitativ ændring af virkningerne som følge af gentagen dosering skal ligeledes undersøges. Unndladelser heraf skal behørigt begrundes.

Afprøvning af lægemiddelstofkombinationerne kan foretages enten ud fra farmakologiske begrundelser eller ud fra kliniske indikationer.

I første tilfælde skal den farmakodynamiske undersøgelse klart påvise de interaktioner, som gør stofkombinationen anbefalelsesværdig til klinisk brug.

I andet tilfælde, hvor den videnskabelige motivering for stofkombinationen søges gennem kliniske forsøg, skal det undersøges, om stofkombinationens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og investigator skal under alle omstændigheder kontrollere omfanget af de sekundære virkninger.

Hvis en kombination indeholder et nyt lægemiddelstof, må dette stof først have været genstand for en tilbunds gående undersøgelse.

G. Farmakokinetik

Ved farmakokinetik forstås lægemiddelstoffets skæbne i organismen. Farmakokinetikken omfatter studiet af absorption, fordeling, biotransformation og udskillelse af stoffet.

Undersøgelsen af disse forskellige faser kan udføres ved fysiske, kemiske eller biologiske metoder samt ved undersøgelse af selve produktets farmakodynamiske egenskaber.

Oplysninger om fordeling og udskillelse (f. eks. biotransformation og ekskretion) er nødvendige i alle de tilfælde, hvor sådanne oplysninger er nødvendige for at fastlægge doseringen til mennesker samt for kemoterapeutika (antibiotika osv.) og for produkter, hvis brug hviler på ikke-farmakodynamiske virkninger (navnlig talrige diagnostiske midler osv.).

For produkter med farmakodynamiske virkninger er en farmakokinetisk undersøgelse nødvendig.

I tilfælde af nye kombinationer af allerede kendte stoffer, som er blevet undersøgt efter bestemmelserne i dette direktiv, kan farmakokinetiske undersøgelser unndrages, hvis de toksikologiske forsøg og de kliniske prøver gør dette berettiget.

H. Lokal tolerance

Formålet med forsøg med lokal tolerance er at fastslå, om lægemidler (både lægemiddelstoffer og hjælpestoffer) tolereres på steder i legemet, som kan komme i kontakt med lægemidlet som resultat af dets indgivelse ved klinisk brug. Forsøgsstrategien skal være således udarbejdet, at enhver mekanisk virkning af indgift eller rent fysisk-kemiske virkninger af produktet kan skelnes fra toksikologiske eller farmakodynamiske virkninger.

4. DEL

KLINISK DOKUMENTATION

De oplysninger og den dokumentation, der ledsager ansøgninger om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv 65/65/EØF, skal forelægges i overensstemmelse med nedenfor beskrevne regler.

En klinisk undersøgelse er enhver systematisk undersøgelse af lægemidler på mennesker, hvad enten der er tale om patienter eller frivillige, raske forsøgspersoner, med henblik på at påvise eller verificere virkninger og/eller bivirkninger af de produkter, der undersøges, og/eller undersøge deres absorption, fordeling, omsætning og udskillelse med henblik på at fastslå produkternes virkning og sikkerhed.

Bedømmelsen af ansøgningen om markedsføringstilladelse skal være baseret på kliniske, herunder klinisk-farmakologiske forsøg planlagt med henblik på at fastslå produktets terapeutiske virkning og sikkerhed ved forskriftsmæssig brug under hensyntagen til de terapeutiske indikationer for anvendelse på mennesker. De terapeutiske fordele skal være større end de potentielle risici.

A. Generelle krav

De kliniske oplysninger, der skal meddeles i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv 65/65/EØF, skal muliggøre dannelsen af en tilstrækkeligt begrundet og videnskabeligt underbygget mening om, hvorvidt lægemidlet tilfredsstiller kriterierne for udstedelse af markedsføringstilladelse. Det er derfor en hovedbetingelse, at resultaterne af alle kliniske undersøgelser, gunstige som ugunstige, meddeles.

Forud for kliniske afprøvninger skal altid foreligge tilstrækkelige resultater af farmakologiske og toksikologiske dyreforsøg, udført i henhold til de i del 3 i dette bilag anførte regler. Investigator skal gøre sig bekendt med konklusionerne af de farmakologiske og toksikologiske studier, og ansøgeren skal derfor som mindstemål forsyne investigator med »Investigator's Brochure«. Denne skal omfatte alle de relevante oplysninger, som foreligger forud for en klinisk undersøgelse, herunder kemiske, farmaceutiske og biologiske data, toksikologiske, farmakokinetiske og farmakodynamiske data på dyr samt resultaterne af tidligere kliniske studier og indeholde tilstrækkelige data til at retfærdiggøre den foreslåede undersøgelses art, omfang og varighed. De fuldstændige farmakologiske og toksikologiske rapporter skal forelægges efter anmodning. For materialer af human eller animalsk oprindelse skal det på enhver måde søges hindret, at der overføres infektiøse agenser inden forsøgets begyndelse.

B. Udførelse af afprøvningerne

1. »Good Clinical Practice« (God Klinisk Praksis for lægemiddelafrøvninger)

- 1.1. Alle faser af den kliniske udvikling, herunder undersøgelser af biotilgængelighed og bioækvivalens, skal planlægges, gennemføres og rapporteres i overensstemmelse med »Good Clinical Practice«.
- 1.2. Alle kliniske afprøvninger skal gennemføres i overensstemmelse med de etiske principper, der er fastlagt i den nuværende, reviderede udgave af Helsinki-erklæringen. Der skal principielt indhentes informeret samtykke fra enhver forsøgsperson, og dette skal dokumenteres.

Sponsor og/eller investigator skal forelægge forsøgsprotokollen, procedurer (herunder statistisk planlægning) og dokumentation for den relevante etiske komité til udtalelse. Undersøgelserne kan ikke iværksættes, før komitéens vurdering foreligger skriftligt.

- 1.3. I forvejen udfærdigede, systematisk skrevne anvisninger på procedurer for organisation, gennemførelse, dataindsamling, dokumentation og verifikation skal foreligge.
- 1.4. I forbindelse med radioaktive lægemidler skal de kliniske afprøvninger gennemføres på en læges ansvar, som har ret til at anvende radionukleider til lægelige formål.

2. Arkivering

Den person, der er ansvarlig for at markedsføre lægemidlet, skal sørge for arkivering af dokumentationen.

- a) investigator skal sørge for opbevaring af patientidentifikationskoderne i mindst 15 år efter forsøgets afslutning eller afbrydelse

- b) patientjournaler og andre kildeoplysninger skal opbevares i det maksimale tidsrum, der er gældende for hospitalet, institutionen eller privatpraksis
- c) sponsor eller andre ejere af data skal opbevare al anden dokumentation vedrørende undersøgelsen så længe produktet er tilladt. Disse procedurer omfatter:
- forsøgsprotokol inklusive begrundelsen for undersøgelsens gennemførelse, formål, statistisk design og metodologi og tillige de vilkår, hvorunder undersøgelsen gennemføres og styres, samt oplysninger om det anvendte undersøgelsesprodukt, referencelægemiddel og/eller placebo
 - standardprocedurer for håndtering af kliniske afprøvninger (»standard operating procedures«)
 - alle skriftlige bemærkninger til forsøgsplanen og procedurerne
 - Investigator's Brochure
 - »Case Report Forms« på hver forsøgsperson
 - den endelige rapport
 - eventuelle certifikater for tilsyn (»audit«) med undersøgelsen
- d) sponsor eller efterfølgende ejere skal opbevare den endelige rapport i fem år, efter at produktet ikke længere er tilladt.

Enhver ændring i ejerskabet til data skal dokumenteres. Alle data og dokumenter skal gøres tilgængelige, såfremt de relevante myndigheder anmoder herom.

C. Fremlæggelse af resultater

1. Oplysninger om enhver klinisk afprøvning skal være tilstrækkeligt detaljerede til at muliggøre en objektiv bedømmelse:
 - forsøgsprotokol, inklusive begrundelsen for forsøget, målsætninger og statistisk planlægning og metodologi, samt angivelse af de vilkår, hvorunder undersøgelsen gennemføres og styres, samt oplysninger om, hvilket undersøgelsesprodukt der anvendes
 - eventuelle certifikater for tilsyn (»audit«) med afprøvningen
 - fortegnelse over investigatorene. Hver investigator skal anføre navn, adresse, stilling, kvalifikationer og kliniske ansvarsområde, samt anføre, hvor undersøgelsen blev udført, samt samle oplysninger om hver enkelt patient, herunder »Case Report Forms« på hver forsøgsperson
 - den endelige rapport underskrevet af investigator og for multicenter-afprøvninger af alle investigatorene eller den koordinerende (hoved)investigator.
2. De oplysninger vedrørende de kliniske undersøgelser, der er anført ovenfor, fremsendes til den relevante myndighed. Ansøgeren kan imidlertid efter aftale med de kompetente myndigheder undlade en del af disse oplysninger. Efter anmodning skal komplet dokumentation straks kunne fremlægges.
3. De kliniske resultater skal sammenfattes for hver enkelt undersøgelse med angivelse af:
 - a) antal behandlede patienter fordelt efter køn
 - b) udvælgelse og aldersfordeling i de patientgrupper, der har været med i undersøgelsen, inklusive kontrolgrupperne
 - c) antal patienter, der er udgået før undersøgelsens afslutning, samt årsagerne hertil
 - d) hvorvidt kontrolgruppen, i kontrollerede kliniske undersøgelser:
 - ikke har modtaget behandling
 - er behandlet med placebo
 - har fået et andet lægemiddel med kendt virkning
 - har modtaget anden behandling end behandling med lægemidler
 - e) hyppigheden af konstaterede bivirkninger
 - f) angivelse af, hvilke personer der kan have forøget risiko, f.eks. ældre, børn, kvinder under graviditet eller menstruation, eller hvis fysiologiske eller patologiske tilstand specielt bør tages i betragtning
 - g) parametre eller evalueringskriterier vedrørende effekt og resultaterne udtrykt ved disse parametre
 - h) en statistisk vurdering af resultaterne, når tilrettelæggelsen af undersøgelserne og de variable faktorer kræver en sådan.

4. Investigator skal i sine konklusioner vedrørende forsøgs materialet udtale sig om produktets sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, dets tolerabilitet, produktets virkning og alle formålstjenlige oplysninger om indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af en behandling samt eventuelt særlige sikkerhedsforanstaltninger ved anvendelse samt kliniske tegn på overdosering. I forbindelse med rapporter om resultaterne fra multicenterundersøgelser skal hovedinvestigator i sine konklusioner fremsætte en udtalelse om sikkerhed og virkning af undersøgelsesproduktet på alle centres vegne.
5. Desuden skal investigator altid anføre sine observationer vedrørende :
 - a) eventuelle tegn på tilvænnning, afhængighed eller vanskelighed ved afvænnning
 - b) enhver interaktion, der konstateres i forbindelse med samtidig anvendelse af andre lægemidler
 - c) de kriterier, der er lagt til grund for visse patienters udelukkelse fra afprøvningsne
 - d) dødsfald, som er indtruffet under afprøvningsne eller inden for follow-up perioden.
6. Oplysninger om en ny kombination af lægemiddelstoffer skal være af samme art som dem, der forlanges for et nyt lægemiddel, og de skal dokumentere den pågældende kombinations sikkerhed og effekt.
7. Hvis der helt eller delvis mangler data, skal dette begrundes. Såfremt der optræder uventede resultater under undersøgelsesnes afvikling, skal yderligere prækliniske toksikologiske undersøgelser udføres og gennemgås.

Hvis lægemidlet er bestemt til langtidsanvendelse, skal der gives oplysninger om eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning efter gentagen administration, samt om selve etableringen af langtidsdoseringen.

D. Klinisk farmakologi

1. Farmakodynamik

Den farmakodynamiske virkning, som er korreleret til effekten, skal påvises, inklusive :

- dosis-virkningssammenhængen og dennes tidsforløb
- begrundelse for dosering og administrationsforhold
- eventuelt virkningsmekanisme.

Farmakodynamiske virkninger, som ikke er relateret til effekten, skal beskrives.

Påvisningen af farmakodynamiske virkninger hos mennesket berettiger ikke i sig selv til at drage konklusioner vedrørende en potentiel terapeutisk effekt.

2. Farmakokinetik

Følgende farmakokinetiske områder skal beskrives :

- absorption (hastighed og størrelse)
- fordeling
- metabolisme
- udskillelse.

Klinisk signifikante forhold, inklusive de kinetiske resultatets betydning for doseringen, skal beskrives, især for patienter i risikogruppe. Forskelle mellem mennesket og de dyrearter, der er anvendt i de prækliniske undersøgelser, skal angives.

3. Interaktioner

Hvis produktet sædvanligvis skal anvendes samtidig med andre lægemidler, skal der gives oplysning om de undersøgelser, der er udført med henblik på at påvise eventuelle ændringer i den farmakologiske virkning.

Hvis der forekommer farmakodynamiske/farmakokinetiske interaktioner mellem stoffet og andre lægemidler eller stoffer som alkohol, koffein, tobak eller nikotin, som kan formodes indtaget samtidigt, eller hvis det er sandsynligt, at der kan komme sådanne interaktioner, skal disse beskrives og diskuteres, især set ud fra den kliniske relevans og i forhold til angivelsen af interaktioner i produktresuméet, som forelægges i overensstemmelse med artikel 4a, punkt 5.6, i direktiv 65/65/EØF.

E. Biotilgængelighed/bioækvivalens

Biotilgængeligheden skal bestemmes i alle de tilfælde, hvor det er nødvendigt, f.eks. når den terapeutiske dosis ligger tæt op ad den toksiske dosis, eller når de forudgående undersøgelser har vist uregelmæssigheder, der kan have forbindelse med farmakokinetiske egenskaber, som f.eks. variabel absorption.

Derudover skal der om fornødent foretages en biotilgængelighedsvurdering for at fastslå bioækvivalensen for lægemidler, der er nævnt i artikel 4, stk. 2, nr. 8 i), ii) og iii), i direktiv 65/65/EØF.

F. Klinisk effekt og sikkerhed

1. Generelt skal de kliniske undersøgelser udføres som kontrollerede kliniske forsøg (controlled clinical trials) og så vidt muligt randomiserede; enhver anden metode skal begrundes. Kontrolbehandlingen kan variere mellem de enkelte afprøvninger og vil også afhænge af etiske hensyn; det kan således undertiden være mere relevant at sammenligne effekten af et nyt lægemiddel med effekten af et lægemiddel, der allerede anvendes, og hvis terapeutiske værdi er almindelig kendt, end med virkningen af placebo.

Så vidt muligt, og særlig når det drejer sig om afprøvninger, hvor effekten af produktet ikke kan måles objektivt, bør det søges at undgå skævheder, bl.a. ved brug af randomisering og dobbelt-blindteknik.

2. Forsøgsprotokollen skal omfatte en grundig beskrivelse af de statistiske metoder, der skal anvendes, antal patienter og inklusionskriterier (inklusive beregninger af forsøgets styrke), hvilket signifikationsniveau, der skal anvendes, og en beskrivelse af den statistiske enhed. Foranstaltninger med henblik på at undgå resultater præget af forudindtaget, især randomiseringsmetoder, skal beskrives. Et stort antal patienter i en klinisk afprøvning må ikke betragtes som en adækvat erstatning for en velkontrolleret undersøgelse.
3. Kliniske erklæringer om effekt og sikkerhed ved normal forskriftsmæssig brug af et lægemiddel, som ikke er videnskabeligt underbygget, kan ikke godkendes som gyldige beviser.
4. Værdien af oplysninger om effekt og sikkerhed ved normal forskriftsmæssig brug af et lægemiddel øges væsentligt, såfremt disse oplysninger stammer fra flere kompetente og indbyrdes uafhængige investigatore.
5. For vacciner og sera er forsøgspopulationens immunologiske status og alder og den lokale epidemiologi af kritisk betydning og skal kontrolleres under forsøget og beskrives fuldt ud.

For levende, svækkede vacciner skal der udformes kliniske undersøgelser med henblik på at afsløre potentiel overførsel af den immuniserende agens fra vaccinerede til ikke-vaccinerede personer. Såfremt overførsel er mulig, skal den genotypiske og fænotypiske stabilitet ved det immuniserende agens undersøges.

For vacciner og allergenpræparater skal follow-upstudier omfatte passende immunologiske forsøg, og om nødvendigt antistofanalyser.

6. Relevansen af forskellige undersøgelser med henblik på vurdering af sikkerhed samt validitet af evalueringsmetoderne skal diskuteres i ekspertrapporten.
7. Alle uventede begivenheder, inklusive afvigende laboratorieværdier, skal fremlægges individuelt og diskuteres, især:
 - set i relation til de samlede uventede begivenheder
 - og som en funktion af disse virkningers art, alvor og årsagssammenhæng.
8. En kritisk vurdering af den relative sikkerhed, der også tager hensyn til bivirkninger, skal foretages i relation til:
 - den sygdom, der skal behandles
 - andre terapeutiske muligheder
 - særlige kendetegn ved undergrupper af patienter
 - prækliniske data vedrørende toksikologi og farmakologi.
9. Der skal udarbejdes brugsvejledninger med henblik på at formindske antallet af bivirkninger.

G. Dokumentation for ansøgninger under særlige omstændigheder

Når ansøgeren ved visse terapeutiske indikationer kan påvise, at han ikke er i stand til at fremskaffe fuldstændige oplysninger om kvalitet, effekt og sikkerhed ved normal forskriftsmæssig brug, fordi:

- de for det pågældende lægemiddel angivne indikatorer optræder så sjældent, at ansøgeren ikke med rimelighed kan forventes at fremskaffe fuldstændige oplysninger, eller

- videnskabens nuværende stade ikke gør det muligt at fremskaffe fuldstændige oplysninger, eller
- det vil stride imod alment anerkendte principper for medicinsk etik at indhente sådanne oplysninger

kan markedsføringstilladelsen gives med følgende forbehold:

- a) ansøgeren gennemfører et specielt undersøgelsesprogram inden for et tidsrum, der fastsættes af den kompetente myndighed; resultaterne af dette program udgør grundlaget for en fornyet vurdering af benefit/risk-forholdet
- b) det pågældende lægemiddel kan kun udleveres efter receptordination, og dets anvendelse kan i visse tilfælde kun tillades under streng lægelig kontrol, som den er mulig på hospitaler
- c) indlægssedlen og enhver form for oplysninger om præparatet skal henlede lægens opmærksomhed på, at der på visse udtrykkeligt angivne områder endnu ikke findes tilstrækkelige oplysninger om det pågældende lægemiddel.

H. Erfaringer efter markedsføring

1. Hvis lægemidlet allerede er godkendt i andre lande, skal der anføres oplysninger om bivirkninger ved det pågældende lægemiddel og om lægemidler, der indeholder de(t) samme lægemiddelstof(fer), om muligt sat i forhold til brugsraten for det pågældende lægemiddel. Oplysninger fra verdensomspændende undersøgelser, som er relevante for lægemidlets sikkerhed, bør også angives.

I denne forbindelse er en bivirkning en virkning, som er skadelig og utilsigtet, og som indtræder ved doser, som normalt anvendes til mennesker ved sygdomsforebyggelse, diagnostisering eller behandling eller til at påvirke en fysiologisk funktion.

2. I forbindelse med vacciner, som allerede er tilladt i andre lande, skal der, såfremt sådanne oplysninger foreligger, fremlægges oplysninger om monitoreringen af vaccinerede patienter for at vurdere forekomsten af den pågældende sygdom hos disse, sammenlignet med forekomsten hos ikke-vaccinerede personer.
3. For allergenpræparater bør reaktionen i perioder med stort allergenindhold identificeres.